Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.

This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

http://www.elsevier.com/copyright

Author's personal copy

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com
ScienceDirect
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 27 (2008) 310–316
annales françaises d'ANESTHÉSIE ET DE RÉANIMATION
http://france.elsevier.com/direct/ANNFAR/

Mise au point

Neurotoxines ophidiennes

Neurotoxins from snake venom

S. Larréché [a], G. Mion [b,*], P. Clapson [c], B. Debien [c], D. Wybrecht [d], M. Goyffon [e]

[a] *Service médical, 11e régiment d'artillerie de marine, Saint Aubin-du-Cormier, France*
[b] *Service d'anesthésie, HIA du Val-de-Grâce, 74, boulevard de Port-Royal, 75230 Paris cedex 05, France*
[c] *Service de réanimation, HIA de Percy, 101, avenue Henri-Barbusse, 92141 Clamart cedex, France*
[d] *Service de neurologie, HIA de Sainte-Anne, Toulon, France*
[e] *Muséum national d'histoire naturelle, Paris, France*

Reçu le 25 janvier 2008 ; accepté le 5 février 2008
Disponible sur Internet le 11 avril 2008

Résumé

De nombreux serpents sont capables d'immobiliser rapidement une proie, grâce aux neurotoxines de leur venin. La plupart de ces serpents appartiennent aux familles des élapidés et des hydrophidés, mais de telles toxines ont été également isolées dans les venins de certains vipéridés et colubridés. Les neurotoxines ophidiennes peuvent être classées en plusieurs catégories : celles qui inhibent la transmission synaptique (neurotoxines postsynaptiques et présynaptiques) et celles qui la facilitent de façon excessive (dendrotoxine et fasciculine). Leur toxicité est dose-dépendante. En revanche, elle est peu dépendante du temps d'action, l'effet du venin étant extrêmement rapide. La conséquence clinique de ces toxines est un tableau neurologique potentiellement fatal, le syndrome cobraïque, qui peut entraîner la mort en quelques heures par paralysie respiratoire. Ce syndrome représente une urgence thérapeutique, d'autant que la fixation irréversible des toxines rend incertain l'effet de l'immunothérapie antivenimeuse une fois un délai de quelques heures dépassé.
© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Many snakes are able to quickly immobilize prey, thanks to their venom neurotoxins. Most of these snakes belong to families *Elapidae* or *Hydrophidae* but neurotoxins were also isolated from families *Viperidae* and *Colubridae*. Ophidian neurotoxins can be classified into several categories: neurotoxins which inhibit synaptic transmission (postsynaptic and presynaptic neurotoxins) and neurotoxins which facilitate it excessively (dendrotoxin and fasciculin). Their toxicity is dose-dependent, and venom effects are extremely fast. The clinical feature is a potentially fatal neurological syndrome, the so called cobraic syndrome. Because death by respiratory arrest may occur quickly with cobraic syndrome, immunotherapy is a true emergency, because toxins irreversible fixing makes immunotherapy effect uncertain after a few hours passed.
© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Neurotoxines ; Syndrome cobraïque ; Élapidés ; Immunothérapie

Keywords: Neurotoxins; Cobraic syndrome; Elapids; Immunotherapy

1. Introduction

De nombreux serpents disposent d'un venin capable d'immobiliser rapidement une proie, par le jeu de substances qui bloquent l'influx nerveux au niveau de la plaque motrice, à très faible dose et avec une forte spécificité. Ces substances appelées neurotoxines agissent toujours au niveau périphérique car elles sont incapables de traverser la barrière hématoméningée. Elles sont classées en plusieurs familles, selon leur site d'action dans la transmission synaptique.

L'inoculation de ces toxines est responsable du syndrome cobraïque, tableau neurologique potentiellement fatal en

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : georges.mion@club-internet.fr (G. Mion).

0750-7658/$ – see front matter © 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.annfar.2008.02.010

Author's personal copy

quelques minutes à quelques heures par paralysie respiratoire. Ce tableau est d'autant plus une urgence thérapeutique que la fixation irréversible des toxines rend aléatoire l'immunothérapie antivenimeuse, passé un délai de quelques heures [1].

2. Toxines ophidiennes

Alors que les venins des vipéridés sont un cocktail d'enzymes dirigées contre le système hémostatique, les venins des élapidés et des hydrophidés contiennent des toxines non moins nombreuses, aux effets tout aussi spécifiques et responsables d'une importante létalité.

Les toxines (du grec *toxicon* : poison pour flèche) constituent 50 à 70 % du poids sec des venins d'élapidés [2]. Ce sont des polypeptides ou des protéines, dont l'effet toxique est plus ou moins spécifique [3,4]. Leur poids moléculaire est en général inférieur à 30 kDa ; les toxines sont donc moins massives que les enzymes [5].

Les toxines ont la propriété de se fixer sur un récepteur spécifique, le plus souvent membranaire, dont elles inhibent ou perturbent le fonctionnement [6]. Leur tropisme peut être neurologique, musculaire, cardiovasculaire ou indifférencié [5]. Les manifestations cliniques se présentent comme un syndrome cobraïque, une rhabdomyolyse, des troubles du rythme ou des perturbations de l'hémostase [5,7].

La toxicité est dose-dépendante, proportionnelle au nombre de récepteurs atteints, c'est à dire à la quantité inoculée. Elle est peu dépendante de la durée d'action, comme l'atteste la rapidité d'installation des symptômes [8]. D'autres facteurs interviennent, notamment la vitesse de diffusion de la toxine, dépendante de sa taille et de l'affinité pour son récepteur. La spécificité pour le récepteur peut différer d'une espèce à l'autre expliquant des effets variables selon le modèle expérimental. La résultante de ces facteurs conduit à ce que l'on peut appeler un « effet cible » qui établit, pour une toxine dans un modèle donné, une relation linéaire entre la quantité de toxine, le nombre de récepteurs disponibles et les effets pharmacologiques, dont la toxicité [5].

La plupart des toxines isolées dans les venins d'élapidés et d'hydrophidés, et quelques unes dans les venins de colubridés, appartiennent à la famille des toxines à trois doigts, caractérisées par une structure composée de trois boucles d'acides aminés, reliées par des ponts disulfure. Leurs modes d'action et cibles sont variées : neurotoxines, mais aussi cardiotoxines, myotoxines et toxines anticoagulants [9]. Certaines sont plus ou moins spécifiques d'une espèce particulière [3], d'autres en revanche, issues d'espèces ou de familles différentes, partagent un mode d'action semblable, sans être identique.

3. Venins contenant une ou plusieurs neurotoxines

Les élapidés et les hydrophidés, qui présentent la plupart des neurotoxines isolées à ce jour, sont des serpents protéroglyphes (crochets courts fixes à l'avant du maxillaire). Leur morsure est un peu plus prolongée que celle des vipéridés, et ce « temps de morsure » peut aider le clinicien à différencier une morsure d'élapidé de celle d'un vipéridé. Cependant, des neurotoxines ont été isolées également dans les venins de plusieurs vipéridés et de colubridés.

3.1. Élapidés

A côté de *Boulengerina*, un serpent piscivore africain, *Elapsoidea*, *Walterinnesia* et *Aspidelaps*, des espèces discrètes et fouisseuses, les élapidés sont surtout représentés en Afrique par les cobras (dont la coiffe caractéristique est destinée à impressionner les prédateurs) et les mambas.

Les cobras les plus fréquemment mis en cause dans les envenimations humaines appartiennent au genre *Naja* dont les principales espèces africaines sont *N. nigricollis, N. melanoleuca, N. mossambica, N. pallida* et *N. haje*.

Hemachatus heamachatus ou cracheur du Cap, *N. mossambica* et *N. nigricollis*, sont capables de projeter jusqu'à trois mètres leur venin vers les yeux d'un agresseur. Le dernier, qu'on rencontre de plus en plus souvent en ville, fait preuve d'un commensalisme inquiétant vis-à-vis de l'homme [5].

Les mambas (*Dendroaspis* spp.) vivent en Afrique subsaharienne et australe. Il en existe quatre espèces : trois vertes ; *Dendroaspis angusticeps, D. jamesoni* et *D. viridis* ; et le mamba noir ; *D. polylepis*. Ils sont présents dans les villes, et responsables d'envenimations fréquentes. Ces serpents agressifs, véloces, qui n'hésitent pas à pourchasser un homme sur leur territoire [10], sont quasiment invisibles dans leur environnement arboricole. Le Mamba noir bat des records de vitesse avec une distance de 43 mètres parcourue en 14 s, soit 11 km/h.

Les cobras sont également répandus en Asie. *Ophiophagus hannah*, le cobra royal, qui peut dépasser cinq mètres de long, est le plus grand des serpents venimeux. Il se nourrit d'autres serpents, comme son nom l'indique et comme les pythons, c'est l'un des seuls serpents qui couve ses œufs et les protège des prédateurs.

Les principales espèces asiatiques du genre sont *Naja naja, N. sputatrix* et *N. kaouthia*, qui doivent leur surnom de « serpents à lunette » aux ocelles de leur coiffe.

L'autre élapidé asiatique responsable de nombreux décès en Inde, Chine et Thaïlande [5] est le bongare (*Bungarus*), à la morphologie sans équivoque : une tête aplatie avec de petits yeux à iris noir, une absence de cou, un corps de section triangulaire, des écailles dorsomédianes élargies. En Asie, la moitié des personnes mordues par un cobra ou un bongare décèdent avant même de parvenir à l'hôpital.

Les serpents corail sont des élapidés présents dans les deux Amériques et en Asie. *Micrurus* est un genre américain dont la robe caractéristique est constituée d'une alternance d'anneaux rouges, jaunes et noirs. Les autres genres de serpents corail sont *Micruroides*, *Leptomicrurus* (Amérique), *Maticora* et *Calliophis* (Asie). Les cas d'envenimation par ces différentes espèces restent rares [2].

Le continent australien abrite quelques uns des élapidés les plus dangereux de la planète. Outre le fait qu'elle ne comprend pas de vipéridé, la faune australienne est caractérisée par un pourcentage important d'espèces venimeuses : environ 70 % [2], parmi lesquelles on citera *Acanthophis*, la vipère de la mort,

Author's personal copy

Notechis scutatus, le serpent tigre, *Pseudonaja*, *Pseudechis, Tropidechis, Hoplocephalus* ou encore le redoutable taïpan, *Oxyuranus scutellatus*. Ce dernier est à l'origine de 80 % de mortalité en l'absence de traitement [5]. Ces serpents sont présents dans tous les biotopes, y compris les environnements urbains. De nos jours, on déplore encore de rares décès, malgré des structures médicales adaptées et les médecins australiens rompus à la prise en charge de ce type de pathologie.

3.2. Hydrophidés

Les hydrophidés, appelés également serpents marins, ont été longtemps classés parmi les élapidés, mais constituent désormais une famille distincte. Les espèces dangereuses sont *Enhydrina schistosa, Hydrophis cyanocinctus, Hydrophis spiralis, Pelamis platurus* et les différents *Laticauda* [11].

Leur venin est le plus toxique que l'on connaisse, jusqu'à 20 fois plus que celui des cobras. Leur cavité buccale est très étroite, raison pour laquelle ils ne peuvent mordre que les doigts ou les commissures des mains. Les enfants et les pécheurs qui cherchent à les défaire de leurs filets en sont les victimes habituelles. Leurs morsures restent heureusement rares [11], car ils sont peu agressifs.

3.3. Vipéridés

L'envenimation par *Vipera aspis zinnikeri*, dans le Sud-Ouest de la France, peut entraîner un authentique syndrome cobraïque. Dans le Sud-Est français, il existe également des populations de *Vipera aspis* à l'origine d'envenimations avec une symptomatologie neurologique encore plus marquée [12].

En Amazonie, le venin de *Crotalus durissus terrificus* possède des effets neurotoxiques, provoqués par des neurotoxines, mais aussi par une enzyme thrombine-*like*, la gyroxine [13].

Un tableau neurotoxique (ptôsis, ophtalmoplégie) a été décrit à la suite de morsures par *Echis pyramidum* en Tunisie, mais aucune neurotoxine n'a été isolée dans leur venin [14]. *Crotalus horridus, Bitis atropos*, *Daboia russelli*, un vipéridé répandu en Asie du Sud-Est, *Vipera ammodytes* et *Vipera palestinae* peuvent être également responsables de troubles neurologiques [15].

3.4. Colubridés

La morsure de certains colubridés opisthoglyphes peut entraîner des signes neurologiques. Dans les cas d'envenimation par la couleuvre de Montpellier, *Malpolon monspessulanus*, exceptionnels, mais aussi par *Boiga irregularis, B. Blandingi* ou *Heterodon platyrhinos*, la symptomatologie est principalement neurologique (atteinte des nerfs crâniens, troubles respiratoires, asthénie voire somnolence [16]) et peut durer de deux à six jours.

En France, un colubridé aglyphe (dépourvu de crochets venimeux), la couleuvre verte et jaune, *Coluber viridiflavus*, serait responsable d'un cas d'envenimation non fatal répertorié par le centre antipoison de Bordeaux. Les symptômes sont dominés par un tableau neurologique : un malaise, des vertiges, une fatigabilité puis des nausées, un ptôsis, une atteinte de l'accommodation, une faiblesse musculaire au niveau de la tête et du cou et une asthénie importante [17].

4. Classification des neurotoxines ophidiennes

La transmission neuromusculaire est articulée en plusieurs étapes (Fig. 1), qui peuvent être chacune la cible des neurotoxines ophidiennes. Après sa synthèse présynaptique, l'acétylcholine est stockée dans des vésicules et libérée dans la fente synaptique par exocytose sous l'influence d'un influx calcique, lors de la transmission du potentiel d'action. La liaison aux récepteurs nicotiniques postsynaptiques provoque l'ouverture des canaux calciques, la dépolarisation et la contraction musculaire. L'acétylcholine est alors rapidement hydrolysée par l'acétylcholinestérase [18], puis recyclée.

Les neurotoxines ophidiennes peuvent être classées en plusieurs catégories : selon qu'elles inhibent la transmission synaptique (neurotoxines post- et présynaptiques) ou qu'elles favorisent un bloc par dépolarisation (dendrotoxine et fasciculine).

Les neurotoxines postsynaptiques agissent les premières et peuvent provoquer un arrêt respiratoire entre 30 minutes et 8 heures après la morsure. Les neurotoxines présynaptiques produisent une symptomatologie similaire conduisant à la paralysie respiratoire, mais de façon plus retardée (1 à 12 heures).

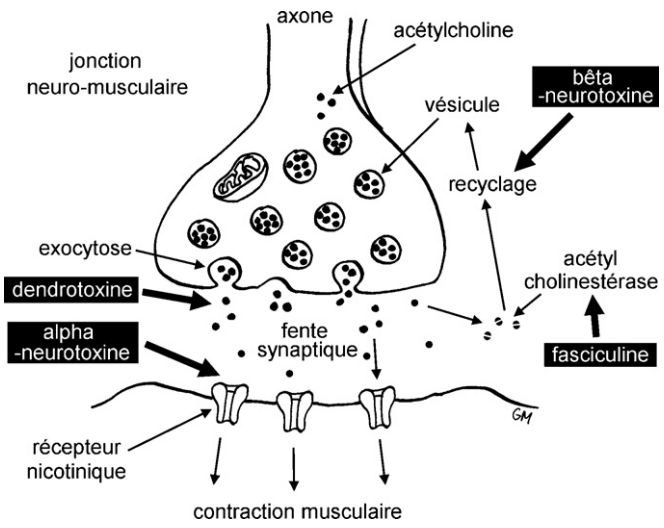

Fig. 1. Sites d'action des neurotoxines.
Après sa synthèse présynaptique, l'acétylcholine est stockée dans des vésicules et libérée dans la fente synaptique par exocytose. La liaison aux récepteurs nicotiniques postsynaptiques provoque l'ouverture de canaux calciques, la dépolarisation et la contraction musculaire. L'acétylcholine est ensuite hydrolysée par l'acétylcholinestérase, puis recyclée.
Les neurotoxines postsynaptiques (α-neurotoxines) se fixent spécifiquement sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (effet *curare-like*).
Les toxines présynaptiques (β-neurotoxines) inhibent le recyclage de l'acétylcholine dans les vésicules synaptiques.
La dendrotoxine (toxines présynaptiques facilitatrices) et la fasciculine (inhibition de l'acétylcholinestérase) sont des toxines des venins de *Dendroaspis* spp. qui provoquent un bloc par dépolarisation.

Author's personal copy

4.1. Neurotoxines postsynaptiques

Les neurotoxines postsynaptiques sont isolées dans les venins d'élapidés ou d'hydrophidés, mais aussi de quelques venins de colubridés. Leur DL_{50} chez la souris est de l'ordre de 1 à 2 μg/20 g de poids corporel par voie intraveineuse, et de 6 μg/20 g par voie sous-cutanée. Du fait de leur faible taille, les neurotoxines sont peu antigéniques, mais elles sont bien neutralisées par les immunothérapies spécifiques, voire paraspécifiques [3]. Les érubutoxines a et b de *Laticauda semifasciata* ont été les premières toxines de venin de serpent dont la structure a été identifiée [2].

Les neurotoxines postsynaptiques se fixent spécifiquement et quasi-irréversiblement sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine [18]. Elles bloquent la transmission de l'influx nerveux en aval de la plaque motrice, entraînant la paralysie du muscle diaphragmatique et le décès par un effet *curare-like* : elles n'affectent pas les réponses de la fibre musculaire aux stimulations électriques [3]. Quelques neurotoxines-α font exception en provoquant un bloc neuromusculaire rapidement et complètement réversible : c'est le cas de la candoxine de *Bungarus candidus*, de certaines neurotoxines-α de *Naja haje annulifera, Dendroaspis jamesoni* ou de *Laticauda semifasciata* [19].

Une autre exception est représentée par des neurotoxines de *Dendroaspis* spp, dirigées contre les récepteurs muscariniques. De même, le venin de *Daboia russelii*, contient de la vipoxine, neurotoxine ciblée vers les récepteurs adrénergiques, cas isolé pour un venin de serpent [5].

Il existe trois types de neurotoxines postsynaptiques : les neurotoxines-α courtes (60 à 62 acides aminés, dimériques, quatre ponts disulfures), les neurotoxines-α longues (66 à 74 acides aminés, cinq ponts disulfures) et les neurotoxines-κ (66 à 70 acides aminés, cinq ponts disulfures) qui une grande homologie structurale avec les neurotoxines-α longues, mais s'en différencient, par leur composition en acides aminés et leur présentation monomérique.

Les neurotoxines-α présentent une plus grande affinité pour les récepteurs nicotiniques situés au niveau des plaques motrices. Les neurotoxines-α longues se lient et se dissocient plus lentement que les courtes, ce qui leur confère une action prolongée. L'α-bungarotoxine est particulièrement connue des anesthésistes, puisque c'est l'antagoniste expérimental de référence pour le récepteur nicotinique 2.

Les neurotoxines-κ présentent une affinité plus élevée pour les récepteurs des ganglions parasympathiques et sympathiques, ainsi que pour les récepteurs nicotiniques centraux. Leur action provoque une perturbation des fonctions cérébelleuses, corticales et optiques [5].

Certains colubridés opisthoglyphes sont dotés de neurotoxines postsynaptiques : *Rhamphiophis oxyrhynchus* (rufoxine) ou *Heterodon platyrhinos* [16,20]. Une neurotoxine postsynaptique à trois doigts, la denmotoxine, isolée à partir du venin de *Boiga dendrophila*, est structurellement très proche de plusieurs toxines d'élapidés tels que l'érabutoxine b (*Laticauda semifasciata*), la bucandine (*Bungarus candidus*), la toxine b d'*Ophiophagus hannah* et la toxine de *Naja nigricollis*. La denmotoxine présente cependant une toxicité spécifiquement aviaire [21], comme une autre neurotoxine à trois doigts du même venin, la boigatoxine A [22], ce qui peut expliquer la rareté des envenimations humaines par ces serpents [23].

Des neurotoxines peuvent être également isolées dans le produit de sécrétion des glandes de Duvernoy des colubridés aglyphes : l'alpha-colubritoxine de *Coelognathus radiatus* (anciennement *Elaphe radiata*) fut la première neurotoxine postsynaptique nicotinique à être étudiée. Cette découverte d'une toxine à trois doigts, considérée auparavant comme exclusive des élapidés, a amené à reconsidérer le concept même de serpent non venimeux [24].

4.2. Neurotoxines présynaptiques ou neurotoxines-β

Isolées de certains venins d'élapidés, d'hydrophidés et de vipéridés, elles illustrent un phénomène rarement rencontré : la transformation d'enzymes en toxines fonctionnelles. En effet, ces neurotoxines sont des phospholipases A2 neurotoxiques qui constituent un modèle de transformation d'enzymes dont la fonction primaire est de dégrader les phospholipides vers la reconnaissance de cibles sur les membranes si particulières que sont les membranes présynaptiques [25]. Ces toxines sont des combinaisons d'une, deux ou quatre sous-unités constituées par des phospholipases A2 basiques associées à des protéines acides dénuées de toxicité [3].

Leurs toxicité est variable, mais dans l'ensemble souvent supérieure chez la souris à celle des neurotoxines postsynaptiques [3]. Par un mécanisme différent, ces toxines présynaptiques ont des effets similaires à celles-ci en inhibant le recyclage de l'acétylcholine dans les vésicules synaptiques ce qui provoque, avec une certaine latence, la paralysie des muscles respiratoires. Trois étapes se succèdent : une phase de dépression au cours de laquelle on observe en quelques minutes la diminution de la libération du neurotransmetteur, suivie d'une période de facilitation, étape d'augmentation transitoire de la libération d'acétylcholine, puis un blocage complet et irréversible de la libération d'acétylcholine ; au bout d'une heure à 2h30 [25].

Dans les venins qui possèdent ces deux types de toxines, les activités se potentialisent. Mais, la paralysie respiratoire engendrée par les toxines présynaptiques semble moins bien répondre à l'administration d'antivenin [26]. Expérimentalement, le magnésium et le calcium à fortes concentrations antagonisent l'activité présynaptique [3].

Ces neurotoxines sont réparties en deux classes structurales. Les neurotoxines-β monocaténaires sont constituées par une seule sous-unité phospholipasique A2. Certaines sont homologues des phospholipases A2 pancréatiques des mammifères (notexine de *Notechis scutatus* ou pseudexine de *Pseudechis porphyriacus*), d'autres de phospholipases A2 non pancréatiques. Ces toxines sont extraites essentiellement de venins de viperidés : l'agkistrodotoxine (*Agkistrodon blomhoffii*), la caudoxine (*Bitis caudalis*), l'ammodytoxine (*Vipera ammodytes*) et la daboiatoxine (*Daboia russelii siamensis*) [25]. La notexine est utilisée en traitement local

Author's personal copy

dans les myopathies congénitales pour éliminer les neurones altérés et permettre ainsi un régénération à partir de cellules nerveuses saines [5].

Les neurotoxines-β multicaténaires résultent d'une association de deux à cinq sous-unités identiques ou distinctes. Au moins l'un des polypeptides porte la fonction phospholipasique. On en trouve aussi bien chez les élapidés que chez les vipéridés [5,25].

La première neurotoxine présynaptique isolée fut la β-bungarotoxine, dans le venin de *Bungarus multicinctus* [18] ; elle est formée de deux polypeptides A et B. La sous-unité A porte la fonction phospholipasique ; sa séquence en acides aminés est similaire à celle de la phospholipase pancréatique [25]. L'utilisation de cette toxine marquée à l'iode radioactive (I135) a permis de comprendre l'étiologie auto-immune de la myasthénie [5].

La crotoxine, isolée du venin de *Crotalus durissus terrificus*, est composée de deux sous-unités de structures moléculaires différentes, une seule possédant la fonction phospholipase A2 [5]. Elle représente 50 % des protéines du venin de ce serpent [27]. Il existe une famille entière de toxines crotoxine-*like*, toutes isolées des venins de *Crotalus* : la toxine Mojave, la toxine concolor, la toxine vegrandis et la toxine canebrake [25].

On trouve également des neurotoxines-β multicaténaires dans les venins de *Bungarus fasciatus* (céruléotoxine) [5], *Trimeresurus mucrosquamatus* (trimucrotoxine) [25], *Oxyuranus scutellatus (*taipoxine), *Pseudonaja textilis* (textilotoxine) [5].

Certaines phospholipases A2 de venin d'élapidés australiens (ex : notexine, taïpoxine) et d'hydrophidés possèdent une action catalytique sur l'architecture de la fibre musculaire qui se traduit par une nécrose musculaire d'importance variable selon la toxine [5].

4.3. Toxines générant un bloc par dépolarisation

Dendrotoxine et fasciculine sont des toxines des venins de *Dendroaspis* spp. qui conjuguent leurs effets aux grandes quantités d'acétylcholine présentes par ailleurs dans ces venins, pour produire un bloc par dépolarisation et un syndrome muscarinique [10].

Les dendrotoxines sont aussi appelées toxines présynaptiques facilitatrices. Ces toxines, qui ont des similitudes structurales avec les inhibiteurs de protéases pancréatiques, favorisent la libération d'acétylcholine par les boutons présynaptiques en bloquant les canaux potassium voltage-dépendants [2]. Cette libération d'acétylcholine provoque une forte dépolarisation de la membrane postsynaptique. Les dendrotoxines ne restent en contact avec leur cible que quelques minutes, mais la dépolarisation persiste longtemps après leur élimination [5].

Les fasciculines sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase qui interdisent la destruction de l'acétylcholine dans la fente synaptique. La dépolarisation permanente de la membrane postsynaptique se traduit par des fasciculations musculaires qui peuvent se prolonger des heures et, à plus forte dose, survient une paralysie des muscles respiratoires qui peut être significativement retardée par des doses élevées d'atropine (50 μg/kg). Les fasciculines possèdent une structure très proche de celle des toxines α, sans réaction immunologique croisée [5], et des cytotoxines.

4.4. Acétylcholinestérases

Ce ne sont pas des neurotoxines, mais des enzymes qui n'ont aucune toxicité intrinsèque car ne peuvent atteindre l'acétylcholine au niveau de la synapse motrice du fait de leur masse moléculaire élevée (plus de 100 000 Da) [2]. Elles potentialisent les effets des premières. Ces enzymes sont isolées des venins d'élapidés, essentiellement cobras et bongares [3], ainsi que de ceux de *Boiga irregularis, B. dendrophila* et *B. blandingi* [23,28].

5. Syndrome cobraïque

5.1. Détresse respiratoire

Une envenimation qui provoque paralysie respiratoire par atteinte de la jonction neuromusculaire [7] évoque en premier lieu une morsure d'élapidé.

Les premiers signes de paralysie peuvent apparaître au bout d'une demi heure et en l'absence d'administration d'antivenin, l'évolution peut être fatale à l'issue d'une période très courte (30 min) selon la quantité de venin injectée, le siège de la morsure et la taille de la victime [8].

Dès les premières minutes, un cortège de signes paresthésiques sont décrits par la victime : picotements ou fourmillements autour du siège de la morsure, parfois anesthésie locale, qui vont rapidement irradier le long du membre atteint [8]. Les prodromes peuvent consister également en des fasciculations [7].

Il existe d'autres signes non spécifiques : angoisse, nausées, vomissements, douleur épigastrique, sensation de soif et de sécheresse des muqueuses, céphalées, acouphènes, phosphènes, convulsions et troubles de la conscience [7,8].

L'atteinte des nerfs crâniens est la première manifestation objective de l'envenimation. On peut observer ptôsis bilatéral, pathognomonique, diplopie, ophtalmoplégie, dysphonie, dysphagie, et disparition de la mimique [7]. L'ophtalmoplégie, qui peut perdurer à distance de l'envenimation, est parfois corrigée par l'administration d'un anticholinestérasique [29].

Au plan musculaire, on peut observer des trémulations, des tremblements, des crampes ou des contractures.

Ce tableau évolue rapidement vers une paralysie ascendante avec aréflexie complète et un trismus qui précède de peu la paralysie respiratoire puis le décès [7]. Plus les signes s'installent rapidement, plus l'évolution est grave [10]. Le trismus confirme l'atteinte centrale et impose le recours à la ventilation assistée [8].

Des convulsions ont été rapportées à la suite de morsures par *Enhydrina* ou *Laticauda*. Cette atteinte centrale, exceptionnelle et inexpliquée, assombrit le pronostic [30].

En l'absence d'une immunothérapie, une paralysie sévère peut durer jusqu'à deux mois [27]. En revanche, il n'a jamais

Author's personal copy

été décrit de séquelles neurologiques à la suite d'envenimations correctement traitées [8].

5.2. Syndrome muscarinique des envenimations par Dendroaspis

Dans le cas des morsures de *Dendroaspis*, on peut observer un syndrome muscarinique qui précède d'une demi-heure le syndrome cobraïque : hypersécrétion généralisée (larmoiements, hypersialorrhée, sudation et diarrhée), troubles de l'accommodation, photophobie, myosis, bronchoconstriction, vomissements et trémulations [7,31]. Ce syndrome cesse par saturation des récepteurs postsynaptiques de l'acétylcholine [10].

5.3. Prise en charge

La conduite à tenir devant une morsure de serpent, qui a fait l'objet de mises au point récentes [32–34], repose sur l'administration d'une immunothérapie antivenimeuse, seul traitement spécifique.

Les anticholinestérasiques (Néostigmine) [35,36] et l'atropine peuvent améliorer les signes neurologiques, mais l'intubation trachéale et la ventilation artificielle, qui doit parfois être poursuivie plusieurs jours, sont inévitables et urgents s'il existe des troubles sévères de la déglutition (risque de fausses routes) ou des signes de détresse respiratoire [37,38].

Contrairement aux morsures de vipéridés qui peuvent répondre à une administration tardive d'antivenin, une morsure d'élapidé doit impérativement faire l'objet d'une immunothérapie précoce, sous peine d'échec une fois un délai supérieur à quelques heures. En effet, bien que l'efficacité in vitro de l'immunothérapie ait été établie face aux venins neurotoxiques contenant des toxines curarisantes, telles que celles des *Naja* [39], il a été démontré en pratique clinique que les immunoglobulines perdent de leur efficacité si elles sont injectées après les quatre premières heures qui suivent une morsure d'élapidé (mais, il s'agissait d'un Taïpan). Dans ce cas, le traitement repose uniquement sur des mesures symptomatiques telles que la ventilation artificielle, maintenue jusqu'à l'élimination spontanée des toxines [40].

En cas de syndrome cobraïque, la surveillance est centrée sur l'examen neurologique et respiratoire : paires crâniennes, force motrice, fonction respiratoire. Un monitorage de la jonction neuromusculaire peut être utile, mais il impose une sédation.

Références

[1] Larréché S, Mion G, Daban JL, Goyffon M. King Cobra envenoming. Anaesth 2007;62:1076–7.

[2] Mebs D, Goyffon M. Animaux venimeux et vénéneux. Paris: Lavoisier; 2006.

[3] Detrait J. Composition chimique des venins et immunologie. In: France SHd, editor. Serpents, venins, envenimations. Lyon: Edition Fondation Marcel Mérieux; 1989. p. 77–87.

[4] Stockmann R, Heurtault J. Introduction. "Biodiversité". In: Goyffon M, Heurtaul TJ, editors. La fonction venimeuse. Paris: Masson; 1995. p. 1–11.

[5] Chippaux J-P. Venins de serpent et envenimations. Paris: IRD ed; 2002.

[6] Goyffon M, Chippaux JP. Animaux venimeux terrestres. Encycl Med Chir (Paris, Elsevier), Intoxications, Pathologie du travail 4-1990 ; 16078 A10:14.

[7] Mion G, Olive F, Giraud D, Lambert E, Descraques C, Garrabe E, et al. Surveillance clinique et biologique des patients envenimés. Bull Soc Pathol Exot 2002;95:139–43.

[8] Chippaux JP. L'envenimation ophidienne en Afrique : épidémiologie, clinique et traitement. Ann Inst Pasteur (Paris) 1999;10:161–71.

[9] Nkinin SW, Chippaux JP, Pietin D, Doljansky Y, Tremeau O, Menez A. L'origine génétique de la variabilité des venins : impact sur la préparation des sérums antivenimeux. Bull Soc Pathol Exot 1997;90:277–81.

[10] Aubert M, De Haro L, Jouglard J. Les envenimations par les serpents exotiques. Med Trop 1996;56:384–92.

[11] Quinot JF. Envenimations graves par les animaux marins. In: Mion G, Goyffon M, editors. Les envenimations graves. Paris: Arnette; 2000 . p. 123–30.

[12] de Haro L. Les envenimations par les serpents de France et leur traitement. Presse Med 2003;32:1131–7.

[13] Ruiz de Torrent RM, Bongiovanni B, Leiva LC, Evangelista de Duffard AM, Rodríguez JP, Acosta de Pérez OC, et al. Neurotoxicological effects of a thrombin-like enzyme isolated from *Crotalus durissus* terrificus venom (preliminary study). Toxicon 2007;50:144–52.

[14] Schneemann M, Cathomas R, Laidlaw ST, El-Nahas AM, Theakston RDG, Warrell DA. Life-threatening envenoming by the Saharan horned viper (*Cerastes cerastes*) causing micro-angiopathic haemolysis, coagulopathy and acute renal failure: clinical cases and review. QJM 2004;97:717–27.

[15] Vieillefosse AS. Morsures de serpents venimeux exotiques en France de 1997 à 2000; Thèse Med. Amiens: 2001:51.

[16] Weinstein SA, Kardong KV. Properties of Duvernoy's secretions from opisthoglyphous and aglyphous colubrid snakes. Toxicon 1994;32:1161–85.

[17] Bedry R, Hilbert G, Goyffon M, Laffort P, Parrens E. Is the saliva of the European whip snake (*Coluber viridiflavus*) neurotoxic? Toxicon 1998;36:1729–30.

[18] Lewis RL, Gutmann L. Snake venoms and the neuromuscular junction. Semin Neurol 2004;24:175–9.

[19] Nirthanan S, Gwee MC. Three-finger alpha-neurotoxins and the nicotinic acetylcholine receptor, forty years on. J Pharmacol Sci 2004;94:1–17.

[20] Lumsden NG, Banerjee Y, Kini RM, Kuruppu S, Hodgson WC. Isolation and characterization of rufoxin, a novel protein exhibiting neurotoxicity from venom of the psammophiine, *Rhamphiophis oxyrhynchus* (Rufous beaked snake). Neuropharmacology 2007;52:1065–70.

[21] Pawlak J, Mackessy SP, Fry BG, Bhatia M, Mourier G, Fruchart-Gaillard C, et al. Denmotoxin, a Three-finger Toxin from the Colubrid Snake *Boiga dendrophila* (Mangrove Catsnake) with Bird-specific Activity. J Biol Chem 2006;281:29030–290341.

[22] Lumsden NG, Fry BG, Ventura S, Kini RM, Hodgson WC. Pharmacological characterisation of a neurotoxin from the venom of *Boiga dendrophila* (mangrove catsnake). Toxicon 2005;45:329–34.

[23] Peichoto ME, Teibler P, Mackessy SP, Leiva L, Acosta O, Gonçalves LR, et al. Purification and characterization of patagonfibrase, a metalloproteinase showing alpha-fibrinogenolytic and hemorrhagic activities, from Philodryas patagoniensis snake venom. Biochim Biophys Acta 2007;1770:810–9.

[24] Fry BG, Lumsden NG, Wuster W, Wickramaratna JC, Hodgson WC, Kini RM. Isolation of a neurotoxin (alpha-colubritoxin) from a nonvenomous colubrid: evidence for early origin of venom in snakes. J Mol Evol 2003;57:446–52.

[25] Faure G. Les phospholipases A2 des venins de serpents. Bull Soc Zool Fr 1999;124:149–68.

[26] Isbister GK. Snake antivenom research: the importance of case definition. Emerg Med J 2005;22:399–400.

[27] Bucaretchi F, Hyslop S, Vieira RJ, Toledo AS, Madureira PR, Decapitani EM. Bites by coral snakes (*Micrurus* spp.) in Campinas, State of São Paulo, Southeastern Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2006;48:141–5.

[28] Broaders M, Ryan MF. Enzymatic properties of the Duvernoy's secretion of Blanding's tree snake (*Boiga blandingi*) and of the mangrove snake (*Boiga dendrophila*). Toxicon 1997;35:1143–8.

Author's personal copy

[29] Chen CC, Yang CM, Hu FR, Lee YC. Penetrating ocular injury caused by venomous snakebite. Am J Ophtalmol 2005;140:544–6.
[30] Chippaux JP. Envenimations et empoisonnements par les animaux venimeux ou vénéneux III. Envenimations par Elapidae. Med Trop 2007;67: 9–12.
[31] Pollet L, Ponchel C, Carpentier JP. Envenimation cobraïque. In: Mion G, Goyffon M, editors. Les envenimations graves. Paris: Arnette; 2000 . p. 53–64.
[32] Warrell DA. Treatment of bites by adders and exotic venomous snakes. BMJ 2005;331:1244–7.
[33] Larreche S, Mion G, Debien B, Goyffon M. Conduite à tenir devant une envenimation ophidienne en France. Urg Prat 2006;76:13–8.
[34] Mion G, Larréché S, Goyffon M. Envenimations ophidiennes. In: Webanesthésie: http://webanesth.adnsa.org/site/sommaire_2/envenimations-ophydiennes.htm.
[35] Naphade RW, Shetti RN. Use of neostigmine after snake bite. Br J Anaesth 1977;49:1065–8.
[36] Flachsenberger W, Mirtschin P. Anticholinesterases as antidotes to envenomation of rats by the death adder (*Acanthophis antarcticus*). Toxicon 1994;32:35–9.
[37] Veto T, Price R, Silsby JF, Carter JA. Treatment of the first known case of king cobra envenomation in the United Kingdom, complicated by severe anaphylaxis. Anaesth 2007;62:75–8.
[38] Pawar DK, Singh H. Elapid snake bite. Br J Anaesth 1987;59:385–7.
[39] Boulain JC, Menez A. Neurotoxin-specific immunoglobulins accelerate dissociation of the neurotoxin-acetylcholine receptor complex. Sci 1982;217:732–3.
[40] Trevett AJ, Lalloo DG, Nwokolo NC, Naraqi S, Kevau IH, Theakston RD, et al. The efficacy of antivenom in the treatment of bites by the Papuan taipan (*Oxyuranus scutellatus canni*). Trans R Soc Trop Med Hyg 1995;89:322–5.